

**ÜBER DIE BEDEUTUNG DER
SPEZIFISCHEN HISTIDINDECARBOXYLASE
BEI DER ENTSTEHUNG STRESSBEDINGTER
MAGENSCHLEIMHAUTDEFEKTE DER RATTE**

Willibald Permanetter

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0037

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Eder

ÜBER DIE BEDEUTUNG DER SPEZIFISCHEN HISTIDINDECARBOXYLASE
BEI DER ENTSTEHUNG STRESSBEDINGTER MAGENSCHLEIMHAUTDEFEKTE
DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Willibald Permanetter

aus

Schäftlarn

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.A.Schauer

Mitberichterstatter : Professor Dr. M. Eder

Dekan : Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 21.Mai.1974



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
(mögliche Funktionen der HDC in der Magenschleimhaut, Problemstellung)	
II. MATERIAL UND METHODIK	2
1. Versuchstiere	
2. Enzymquelle	
3. Inkubation	
4. Versuchsablauf	
III. ERGEBNISSE	8
1. Morphologische Befunde	
2. Biochemische Befunde	
a) Optimale Konzentrationen von Pyridoxal-5'-phosphat und α -L-Methyldopa	
b) Aktivitätsverhalten der spezifischen Histidindecaboxylase	
IV. DISKUSSION	17
1. Diskutierte Faktoren, die bei der Entstehung stressbedingter Defekte an der Magenschleimhaut mitwirken	
2. Induktoren und Mechanismen, die im Stress zur Aktivitätssteigerung der HDC führen	
3. Rolle des Histamins und der spezifischen HDC bei der Entstehung von Magenschleimhauterosionen	
V. SCHLUBBETRACHTUNG	24
VI. ZUSAMMENFASSUNG	25
VII. LITERATURVERZEICHNIS	26

I. EINLEITUNG

Zum ersten Mal wurde durch Werle und Holz (E. Werle 1936 (84), P. Holz und R. Heise 1937 (28)) eine Aminosäuredecarboxylaseaktivität nachgewiesen, die zur Decarboxylierung von L-Histidin befähigt war. Seitdem wurde dieses Enzym in den verschiedensten Geweben unterschiedlicher Spezies aufgefunden und weiter differenziert und charakterisiert.

In der Magenschleimhaut der Ratte muß unterschieden werden zwischen einer unspezifischen Aminosäuredecarboxylase, die durch α -Methyldopa hemmbar und wahrscheinlich mit der Dopadecarboxylase identisch ist und der spezifischen induzierbaren Histidindecaboxylase (4, 5, 51, 67, 68). Diese induzierbare HDC (Histidindecaboxylase) in der Mucosa des Rattenmagens fand besonderes Interesse. Der Grund dafür war die Annahme einer entscheidenden Mitwirkung der HDC bei der Säuresekretion des Magens, nachdem man festgestellt hatte, daß Fütterung oder Injektion von Gastrin einen signifikanten Aktivitätsanstieg der induzierbaren HDC der Magenschleimhaut hervorrufen (38). Da dem Histamin seit langem eine Bedeutung in der zur Säuresekretion führenden Reaktionskette zugeschrieben wird (12, 31, 49) und andererseits die hohe permeabilitätssteigernde Vasoaktivität dieses biogenen Amins gut bekannt ist, erschien eine Untersuchung des Aktivitätsverhaltens der spezifischen HDC im Zusammenhang mit Stress-induzierten Defekten an der Magenschleimhaut besonders aufschluß-

reich. Diese Veränderungen, die sich als infarktartige hämorrhagische Schleimhautnekrosen zeigen, aus denen sich zunächst Erosionen und nach längerer Stressdauer Ulcera entwickeln (18), lassen in erster Linie an einen vaskulären Entstehungsmechanismus denken.

In früheren Untersuchungen wurde von Schwartz und Mitarbeitern 1966 (78) eine Zunahme der HDC-Aktivität nach 14-stündigem Stress nachgewiesen. Über analoge Ergebnisse berichteten Levine und Mitarbeiter 1968 (46) nach zweistündigem bzw. 14-stündigem Immobilisationsstress. Um dem dynamisch ablaufenden Stressgeschehen Rechnung zu tragen, schien es notwendig, das Verhalten der HDC nicht nur zu einem einzigen Zeitpunkt, sondern über einen längeren Zeitraum hinweg kontinuierlich zu prüfen.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Versuchstiere

Weibliche Wistarratten (180-210 g) wurden in zwei getrennten Versuchsreihen von 110 bzw. 140 Tieren einer Stresssituation ausgesetzt, indem sie in einer den Körper eng umschliessenden Gipshülse, die lediglich Kopf und Schwanz frei ließ, bis zu 30 Stunden immobilisiert wurden. Während der Stresszeit war den Tieren die Aufnahme von Wasser möglich, Nah-

rung wurde nicht zugeführt. Als Kontrolltiere dienten nicht immobilisierte Ratten, die Zugang zu Futter und Wasser hatten. Den Kontrolltieren wurde während der Stresszeit der Versuchstiere die Nahrung nicht entzogen, um eine Stresssituation, wie sie auch längerer Hunger darstellt, zu vermeiden. Die Versuchs- und Kontrolltiere wurden in Gruppen von 10 Ratten durch Decapitation getötet. Den zwei Hauptversuchsreihen gingen Testuntersuchungen an Einzeltieren voraus.

2. Enzymquelle

Nach Entnahme des Magens wurde annähernd Zahl und Lage sowie der Durchmesser vorhandener Schleimhautdefekte festgestellt und der Plattenepithelvormagen vom Drüsenmagen abgetrennt. Der Drüsenmagen wurde mit allen Wandschichten unter Eiskühlung in 0,2 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer (pH 6,8) im Verhältnis 1:10 mit dem Ultraturrax 1 Minute lang grob zerkleinert und anschließend mit dem Potter-Elvehjem-Homogenisator unter standardisierten Bedingungen homogenisiert.

3. Inkubation

Die Aktivitätsbestimmung der HDC erfolgte radiometrisch nach einer von Aures, Hakanson und Schauer entwickelten Mikromethode (2, 5, 47) bei einem pH von 6,8. Als Maß für die Aktivität der HDC dient dabei das freigesetzte $^{14}\text{CO}_2$, das in einer Absorptionsflüssigkeit gelöst wird und dann in einem Szintillationszähler gemessen werden kann.

Die Zusammensetzung des Inkubationsgemisches war folgende:

α -L-Methyldopa 10^{-3} M wurde zur Ausschaltung der unspezifischen Aminosäuredecarboxylase als kompetitiver Hemmkörper hinzugefügt, der die Aktivität der HDC unbeeinflusst läßt (57, 3, 45, 61, 84). Die optimale Konzentration wurde in Vorversuchen ermittelt.

Pyridoxal-5'-phosphat 2×10^{-5} M wurde zugesetzt, um eine Koenzymsättigung zu erreichen. Die optimale Konzentration wurde in Vorversuchen festgestellt.

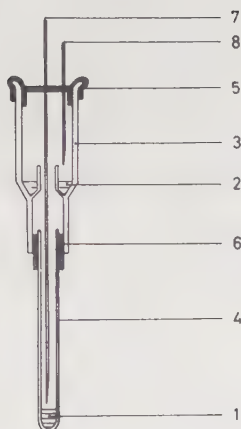
Glutathion (GSH) 5×10^{-4} M erhält die Enzymstabilität und verhindert die Bildung eines irreversiblen Komplexes zwischen Histidin und Pyridoxal-5'-phosphat.

D-L-Histidin (unmarkiert) 6×10^{-4} M wurde hinzugefügt, um die optimale Substratkonzentration ohne unnötig hohen Verbrauch von $^{14}\text{CO}_2$ zu erreichen.

radioaktives $^{14}\text{CO}_2$ -D-L-Histidin 2×10^{-4} M

Abb. 1

VERSUCHSGEFÄß :



Szintillationsflüssigkeit



Der NCS Solubilizer, der das freigesetzte CO_2 aufgenommen hat, wird mit Szintillationsflüssigkeit in ein Probeglas gespült

- 1 Inkubationsgemisch
- 2 NCS Solubilizer (der Fa. Nuclear Chicago), zur Aufnahme des freigesetzten CO_2
- 3 Oberteil der Gefäßkombination, zur Aufnahme des NCS Solubilizers
- 4 Mikrozentrifugenröhrchen, Unterteil der Gefäßkombination
- 5 Gummikappe
- 6 Gummimanschette
- 7 Kanüle für das Inkubat
- 8 Kanüle für den NCS Solubilizer

4. Versuchsablauf

Nachdem das Magenhomogenat wie oben angegeben hergestellt und unter Eiskühlung bereitgestellt war, ergab sich etwa der folgende technische Ablauf der Bestimmungsmethode:

Aus den angegebenen Bestandteilen des Inkubationsgemisches (ohne $^{14}\text{CO}_2$ -D-L-Histidin und ohne Homogenat) wurde eine größere Menge (1 ml) "Reaktionsgemisch" hergestellt. So war es möglich, die Lösungen (0,02 ml) in einem einzigen Schritt ohne Multiplikation von Pipettierfehlern in das Mikrozentrifugenröhrchen zu bringen (Abb. 1). Dazu wurden 0,01 ml einer auf die Endkonzentration 2×10^{-4} M berechneten Lösung radioaktiven $^{14}\text{CO}_2$ -D-L-Histidins gegeben ($^{14}\text{CO}_2$ -D-L-Histidin: Firma Buchler-Amersham, Braunschweig). Die $^{14}\text{CO}_2$ -D-L-Histidinlösung wurde sofort nach ihrer Herstellung in kleine Portionen aufgeteilt und tiefgefroren. Dadurch konnte mehrmaliges Auftauen der $^{14}\text{CO}_2$ -D-L-Histidinlösung vermieden und die Spontandecarboxylierung von $^{14}\text{CO}_2$ -D-L-Histidin in Grenzen gehalten werden. Dies war um so wichtiger als bei der angewandten Methode jeweils nur Bruchteile des eingesetzten Histidins durch die spezifische Histidindecarboxylase umgesetzt werden und die unvermeidbar hohen Leerwerte (44, 53) die Empfindlichkeit sowieso schon erheblich einschränken.

Durch Zugabe der Enzymquelle (0,02 ml Homogenat aus Magengewebe und Phosphatpuffer pH 6,8) wurde die Inkubation in Gang gesetzt (Schütteln des Gemisches mit einem Vibrator).

Bei den Leerwerten wurde statt frischem Homogenat gekochtes Magenhomogenat zugegeben.

Die Mikrozentrifugenröhrchen wurden durch eine Gummimanschette mit dem Oberteil der Gefäßkombination (Abb. 1) verbunden, aus dem Eisbad entfernt, in dem alle bisherigen Vorgänge abliefen, und im Schüttelwasserbad bei 37° C. 20 Minuten lang inkubiert. Gestoppt wurde die Reaktion durch Zugabe von 0,02 ml 20 % Trichloressigsäure. Gleichzeitig wurden 0,05 ml des NCS-Solubilizer (Firma: Nuclear-Chicago, U.S.A.) in das Gefäßoberteil (Abb. 1) eingebracht. Beide Substanzen wurden mit Hamiltonspritzen durch die geschlossenen Gummikappen hindurch injiziert. Anschließend wurde das freigesetzte $^{14}\text{CO}_2$ 60 Minuten lang im Schüttelwasserbad bei 37° C. in den Solubilizer übergetrieben und, nachdem die Absorptionsflüssigkeit (Solubilizer) mit Szintillationslösung (Zusammensetzung siehe unten) in Probegläser gespült worden war, mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler der Firma Packard, U.S.A., gemessen.

Szintillationsflüssigkeit:

25,0 g PPO
0,5 g POPOP
1350,0 ml Methanol
ad 5,0 ml Toluol

Verwendete Substanzen:

Pyridoxal-5'-phosphat:	Firma Fluka A.G., Schweiz
Glutathion:	Firma Merck, Darmstadt
D-L-Histidin:	Firma Schuchardt, München
α -L-Methyldopa:	Firma Schuchardt, München

$^{14}\text{CO}_2$ -D-L-Histidin:	Firma Buchler-Amersham, Braunschweig
NCS-Solubilizer:	Firma Nuclear-Chicago, U.S.A.
PPO = 2,5-diphenyloxazol:	Firma Packard Instruments, Frankfurt a. M.
POPOP = 1,4-2-(5-phenyl- oxazolyl)benzene:	Firma Packard Instruments, Frankfurt a. M.
Pipetten:	
Hamilton-Mikroliterspritzen:	Firma Hamilton Co., Whittier, Calif., U.S.A.
Eppendorf-Automatikpipetten:	Firma Eppendorf, Hamburg

III. ERGEBNISSE

1. Morphologische Befunde

2 Stunden nach Stressbeginn wurden makroskopisch bereits bei wenigen Tieren Erosionen des Magens festgestellt, nach 3 Stunden schon bei 40 % der Tiere. Mit zunehmender Stressdauer stieg der Prozentsatz der Ratten mit Schleimhautdefekten nach 17 Stunden auf 100 % an. Synchron mit der Versuchsdauer nahm auch die Anzahl der Erosionen und ihr Schweregrad, gemessen am Durchmesser, kontinuierlich zu. Bis zur 13. Stunde nach Stressbeginn überwogen die Tiere mit Läsionen leichten bis mittleren Grades. Danach nahm die Anzahl der Tiere mit Läsionen der definitionsgemäß schwereren Form erheblich zu.

(leicht = Durchmesser bis zu 1 mm und nicht mehr als 3 Erosionen

mittel = Durchmesser bis zu 3 mm und nicht mehr als 3 bzw. bei Erosionen bis zu 1 mm nicht mehr als 6

schwer = alles was darüber hinausgeht)

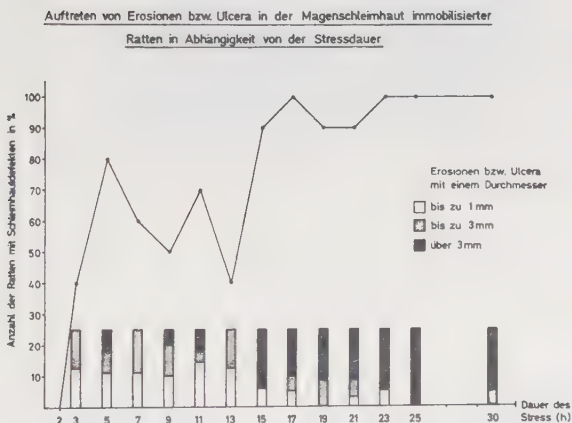


Abb. 2

Die Schleimhautdefekte fanden sich ausschließlich im Corpus- und Fundusbereich des Rattenmagens, das Antrum war regelmäßig frei. (Abb. 3)

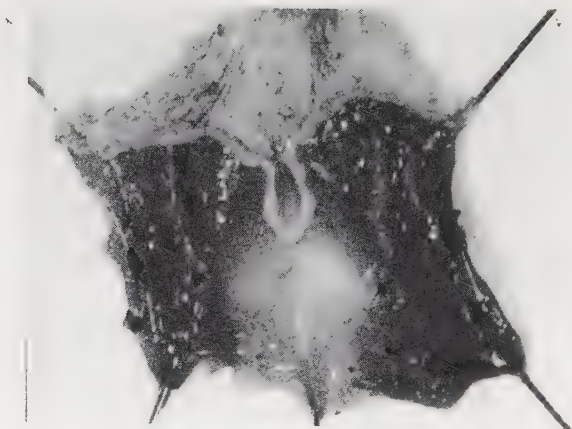


Abb. 3



Abb. 4

Histologisch bestanden die lichtoptisch frühest faßbaren wesentlichen Veränderungen am H.E.-gefärbten Schnittpräparat in einer herdförmigen Dilatation und Hyperämie der Gefäße in den oberflächlichen (Abb. 4) Schleimhautabschnitten. Das Ausmaß der Gefäßalteration war dabei weitgehend unabhängig von der Stressdauer und z. B. nach 20-stündiger Immobilisation nicht ausgeprägter als nach 5-stündigem Stress. (17). Die Entstehung von Erosionen und Ulcera konnte in den verschiedenen Entwicklungsstadien beginnend mit oberflächlichen Nekrosen bis zum tiefgreifenden, durch die gesamte Schleimhaut bis zur Muscularis mucosae reichenden hämorrhagischen Defekt verfolgt werden. Häufig wurden die verschiedenen Stadien im Magen des gleichen Tieres nebeneinander nachgewiesen.

2. Biochemische Befunde

- a) Optimale Konzentrationen von Pyridoxal-5'-phosphat und α -L-Methyldopa

Zur Ermittlung der optimalen Coenzymkonzentrationen wurde den Inkubationsgemischen zur Bestimmung der Histidindecaboxylase-Aktivität Pyridoxal-5'-phosphat in einer Endkonzentration zwischen 5×10^{-6} M und 1×10^{-4} M hinzugegeben. Die höchste Aktivität erreichte die HDC bei Konzentrationen zwischen 2×10^{-5} M und 6×10^{-5} M.

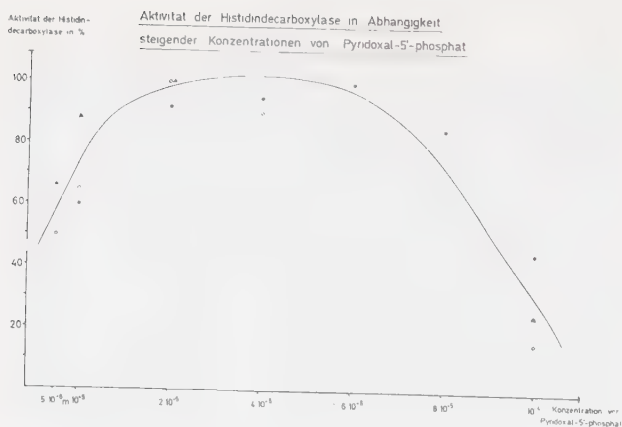
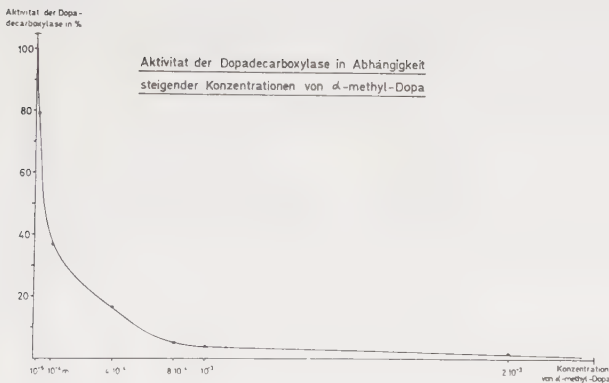


Abb. 5

Die Hemmwirkung von α -L-Methyldopa auf die Dopadecarboxylase (unspezifische Aminosäuredecarboxylase) wurde bei Konzentrationen von 1×10^{-5} M bis 2×10^{-3} M geprüft. Es ergab sich eine ausreichend starke Inhibierung der Dopadecarboxylase bei einer Endkonzentration von 1×10^{-3} M α -L-Methyldopa.



b) Aktivitätsverhalten der spezifischen Histidindecaboxylase

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Aktivität der HDC in der Corpus-Fundus-Schleimhaut am Einzeltier im Vergleich zu entsprechenden Kontrolltieren untersucht. Dabei ergaben sich sowohl bei den Stresstieren als auch bei den Kontrolltieren erhebliche Aktivitätsschwankungen. Eindeutig war allerdings die Tatsache, daß das Stresstier jeweils eine höhere HDC-Aktivität aufwies als das Kontrolltier.

Die Aktivität der HDC unterliegt offensichtlich erheblichen individuellen Schwankungen (Levine, Senay (46)).

Tabelle

Stresszeit Stunden	cpm/mg wet weight	
	Stresstier	zugehörige Kontrolle
4	866	608
4	496 446	204
5	890 832	408
6	484 1050	430
7	1212	820

Stresszeit Stunden	Stresstier	cpm/mg wet weight zugehörige Kontrolle
8	622	
	1472	314
	428	
8	318	
	196	100
9	1460	524
	1502	754
11	360	
	440	250
11	586	
	636	630
13,5	850	
	774	488
14	1004	836
15	1200	722

Um signifikante Durchschnittswerte zu erhalten, d. h. die großen individuellen Schwankungen der HDC-Aktivität am Einzeltier auszuschalten, wurde ihr Verhalten im Stress in zwei großen Versuchsreihen (zu verschiedenen Zeitpunkten und unabhängig voreinander) untersucht. Dabei wurden zu den einzelnen Versuchszeitpunkten jeweils die Mägen von 10 Tieren gepoolt verwendet. Die Aktivität der Kon-

trolltiere wurde jeweils 100 % und die der Stresstiere dazu in Relation gesetzt.

Beide Versuchsreihen zeigten trotz einer geringen Verschiebung der Aktivitätsmaxima ein analoges Verhalten der HDC-Aktivität in der Magenschleimhaut immobilisierter Ratten. Zwischen der 3. bzw. 5. Stunde stieg die Aktivität auf 150 % bzw. 130 % im Vergleich zu den Kontrollen. Nach 11 bzw. 9 Stunden wurde mit 200 % das Aktivitätsmaximum erreicht. Danach fiel die Aktivität kontinuierlich ab und sank nach der 21. Stunde bei beiden Versuchsserien auf etwa die Hälfte der Kontrollwerte.

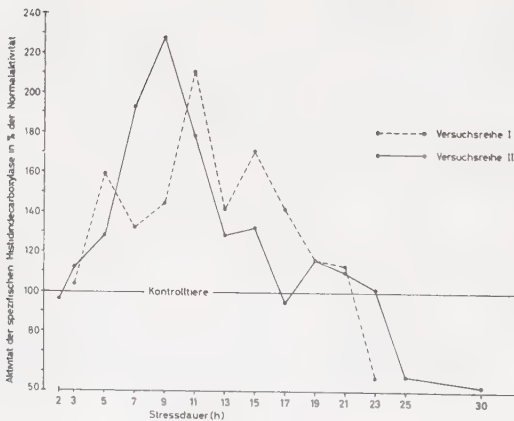


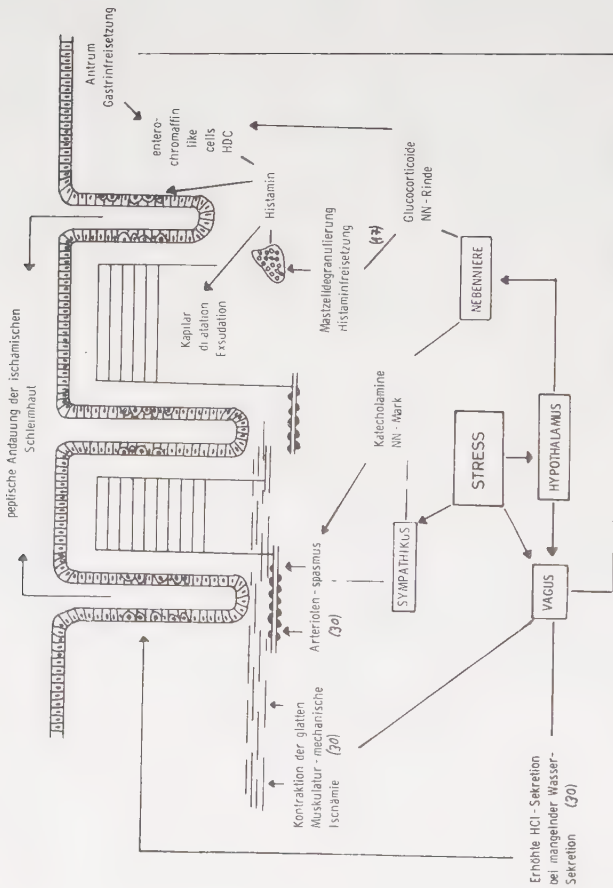
Abb. 1

IV. DISKUSSION

- 1) Für die Auslösung stressbedingter Veränderungen an der Magenschleimhaut der Ratte werden die verschiedensten Faktoren diskutiert. Nach elektronenoptischen Untersuchungen von Hübner, Klein und Eder (30) kommt es in einer ersten Stressphase, die von einem erhöhten Sympathikotonus bestimmt wird, zu Arteriolen spasmen in der Submucosa. Eine zweite vagotonische Phase (Klein, Georghiu, Hübner und Eder (43)) zeigt neben der Sekretion eines hochkonzentrierten Magensaftes und einer Kontraktion der glatten Muskulatur auch die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete herdförmige Kapillardilatation der oberflächlichen Schleimhautschichten. In diese zweite Phase lassen sich wohl die Wirkungen lokal entstehender biogener Amine einordnen.

Das folgende Schema gibt die wichtigsten, z. T. noch hypothetischen Mechanismen wieder, die in ihrem Zusammenspiel zu stressbedingten Defekten an der Magenschleimhaut führen. (Abb. 8)

Abb. 8



In der vorliegenden Untersuchung wurde speziell das Problem des lokal entstehenden Histamins herausgegriffen und deshalb das Aktivitätsverhalten der spezifischen Histidindecaboxylase im Stress untersucht.

Der an den beiden großen Versuchsreihen gewonnene weitgehend identische Kurvenverlauf zeigt, daß die HDC nicht sofort auf den Immobilisationsstress reagiert, sondern ihre Aktivität allmählich gesteigert wird und erst nach 8-12 Stunden ein Maximum erreicht wird. Der kontinuierliche Anstieg der HDC läuft der Zunahme der Tierzahl mit Erosionen sowie der Steigerung der Schweregrade der Schleimhautdefekte etwas voraus.

- 2) Die Induktoren und Mechanismen, die zu einer Aktivitätssteigerung der Histidindecaboxylase im Stress führen, sind bisher unbekannt. Aus den grundlegenden Untersuchungen der Arbeitsgruppen von Schayer (67, 69, 70, 71) und Kahlson (36, 37, 39) ergab sich, daß die HDC durch verschiedene Substanzen induziert werden kann. In gleicher Weise bewirkt Nahrungszufuhr nach Hunger eine starke Erhöhung der HDC-Aktivität (5, 38, 79, 80, 21, 22). Für die Erklärung der Aktivitätssteigerung der HDC im Stress ergeben sich im wesentlichen zwei Möglichkeiten.

Als plausibelste Erklärung wäre an eine durch den Stress ausgelöste vagale Stimulierung zu denken (9). Die Vagusstimulierung im Stress führt zu Freisetzung von Gastrin (11, 32, 40, 58, 59, 82), das seinerseits die Steigerung

der HDC-Aktivität induziert (6), wie mehrere neuere Untersuchungen mit exogen zugeführtem Gastrin, Pentagastrin und Parasympathomimetika ergeben haben (5, 20, 21, 34, 38, 40, 80). Ob eine allgemeine zentralnervöse Erregungssteigerung zu einer Stimulierung des sekretorischen Vaguskerngbietes führt oder ob diese durch spezifische zentrale Impulse ausgelöst wird, ist für die gegebene Fragestellung nicht entscheidend. Die Bedeutung des endogenen Gastrins als physiologischer Induktor der HDC bestätigten Johnson und Mitarbeiter (34), indem sie nach Antrektomie, d. h. Eliminierung der endogenen Gastrinquelle keine wesentliche HDC-Aktivität in der Magenschleimhaut des Corpus mehr messen konnten. Auch die Induktion der HDC durch verschiedene Stimuli (Nahrungszufuhr, Insulin, Carbachol, Betanecol und 2-Desoxyglucose) wurde durch Antrektomie verhindert (6, 21, 22). Allerdings stellt die vagale Stimulierung für die Entwicklung von Erosionen und Ulcera sicher nur einen Teilfaktor dar, da nach Vagotomie bei der Ratte Anzahl und Ausdehnung der Schleimhautdefekte nur mäßig reduziert werden (9, 62). Auch anticholinerge Substanzen führen nur teilweise zu einer Verhinderung von Stressulcera (51).

Die zweite Möglichkeit besteht darin, daß die Aktivitätssteigerung der HDC durch die, während des Stress vermehrt aus der Nebenniere ausgeschütteten Glucocorticoide ausgelöst wird (48, 16), nachdem eine induzierende Wirkung der Glucocorticoide auf die HDC der Magenschleimhaut bekannt

ist (67, 72, 81) und Vorbehandlung mit Cortison Häufigkeit und Schwere stressbedingter Ulcerationen erhöht (53).

Das Absinken der HDC-Aktivität weit unter die Kontrollwerte nach langer Stressdauer könnte möglicherweise damit erklärt werden, daß der, die Aktivitätssteigerung auslösende Trigger oder die Ansprechbarkeit der sogenannten "enterochromaffine-like cells" durch eine stressbedingte Zellschädigung verloren gehen. Diese "enterochromaffine-like cells" werden nach umfangreichen fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen von Hakanson und Mitarbeitern als Bildungsort der HDC angesehen (45, 23, 24). Sie befinden sich basal im Hauptzellbereich der Corpusschleimhaut (83, 42).

- 3) Die Rolle des Histamins bei der Entstehung von Erosionen der Magenschleimhaut ergibt sich aus zahlreichen, z. T. schon sehr alten tierexperimentellen Untersuchungen, in denen die ulcerogene Wirkung des biogenen Amins bei verschiedenen Tierspezies nachgewiesen wurde (Hay und Mitarbeiter (27), Halpern und Mitarbeiter (25), Moreno und Mitarbeiter (56), Harde (26), Deutsch und Thaler (13), Büchner (8)). Während bei diesen Versuchen exogen zugeführtes Histamin, z. T. in sehr hohen Dosen, wirksam wurde, wurden gleiche Schleimhautdefekte auch bei endogener Histaminliberierung aus Mastzellen durch 48/80 (17, 75, 38) und bei Histaminfreisetzung durch Polymyxin B (Moreno und Mitarbeiter (56), Feifel (14)) hervorgerufen.

Hosada beobachtete (29) gehäuft Erosionen und Ulcera im Magen und Duodenum einer speziellen Nagerart (*Präomys natalensis*), nachdem den Tieren ein argyrophiles Carcinoid intramuskulär transplantiert wurde, in dem die Autoren eine hohe Aktivität der HDC und der aromatischen Aminosäuredecarboxylasen nachwiesen. Diese Befunde sind von besonderem Interesse, da durch die kontinuierliche Freisetzung von Histamin ein gleichmäßig hoher Blutspiegel des biogenen Amins erzeugt wird, im Gegensatz zu jenen Untersuchungen, bei denen kurzzeitig durch exogene Zufuhr oder endogene Freisetzung ein hoher Histaminspiegel erreicht wird.

Bei der Wertung des pharmakologisch hochaktiven Histamins für die Entstehung von Erosionen der Magenschleimhaut sind Experimente über Änderungen der Enzymkinetik der HDC und des Abbaus des Amins von großer Bedeutung. So trat nach Suppression der HDC-Aktivität durch Brocrescin (NSD 1055) (wirkt nach Johnson (33), Mesch und Sewing (55), im Widerspruch zu Maudsley und Kobayashi (54) nicht *in vivo*) eine deutliche Reduzierung der Anzahl und des Schweregrades der Stresserosionen auf (44, 46). Auch ein Mangel an Pyridoxalphosphat, d. h. eine pyridoxinarme Diät, führt zu einer Aktivitätserniedrigung der HDC (15) und zur Reduzierung stressbedingter Erosionen (35, 39, 44).

Bei *in vivo*-Hemmung der Diaminoxidase durch Aminoguanidin, die zu einer Anreicherung des Histamins führt (50, 52, 79, 60), wurden bei unbehandelten Ratten Erosionen ausgelöst,

die in der Verteilung den stressbedingten Erosionen entsprachen (46, 77). Umgekehrt fand man bei Tieren, die im Stress Ulcera zeigten, einen deutlich höheren Bluthistaminspiegel als bei denen, die keine entwickelten (74). Ein weiteres Argument für die Annahme einer causalen Bedeutung der HDC bei der Entstehung stressbedingter Defekte stellt ihre fast ausschließliche Lokalisation im Corpus dar. Gerade im Corpusbereich wird die höchste HDC-Aktivität gemessen (4, 5, 42, 50, 57) und hier finden sich ebenfalls ausschließlich die "enterochromaffine-like cells" (4, 23, 24).

Die pharmakologische Wirkung des Histamins könnte mit der beschriebenen herdförmigen Dilatation und Hyperämie der Gefäße in den oberflächlichen Schleimhautabschnitten des Magencorpus in Zusammenhang gebracht werden, nachdem die erschlaffende Wirkung des biogenen Amins auf die glatte Muskulatur von Arteriolen, Venolen und die präkapillären Sphinkter diskutiert, sowie die Kapillarlähmung mit Permeabilitätserhöhung schon seit langem anerkannt ist (1, 10, 63, 64, 65, 66, 73).

Diese beschriebenen Gefäßalterationen wurden auch von anderen Autoren regelmäßig im Stress (7, 17, 18, 19) nach Histamininjektionen (13, 86) und nach Histaminliberierung aus Mastzellen durch 48/80 (1) nachgewiesen, wobei das Ausmaß der Gefäßdilatation weitgehend unabhängig von der Stressdauer war (17), die Zahl und Schwere der Erosionen nahm dagegen eindeutig zu (17). Eine Gefäßdilatation wurde

auch nach ulcerogenen Reizen wie Verabreichung von Polymyxin B (56) und im anaphylaktischen Schock nachgewiesen (1, 61).

V. SCHLUSSEBETRACHTUNG

Bei der Wertung des Histamins für die Entwicklung stress-induzierter Erosionen und Ulcera der Magenschleimhaut seien zusammenfassend die folgenden Überlegungen besonders herausgestellt:

Topographisch sind die Schleimhautdefekte nahezu absolut auf den Corpusbereich beschränkt. Diese Beobachtung spricht gegen eine primäre Bedeutung von Magensaftbestandteilen für die Pathogenese der Stresserosionen und für eine Wirkung spezifischer Substanzen, die in dem betroffenen Schleimhautbereich selbst gebildet werden. Da die pharmakologisch wirksamste Substanz, die bei der Ratte in diesem Schleimhautbereich bisher gefunden wird, das Histamin ist, und die extreme Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung in den Frühphasen des Stress mit einer Histaminwirkung sehr gut vereinbar sind, liegt es nahe, zwischen der Aktivitätssteigerung der HDC und der Erosionsbildung einen kausalen Zusammenhang anzunehmen, zumindest die Aktivitätssteigerung der HDC als einen Faktor neben anderen pathogenetisch wirksamen Faktoren zu diskutieren.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das Verhalten der spezifischen Histidindecaboxylase in der Magenschleimhaut wurde während eines Immobilisationsstress in zwei Versuchsreihen von 110 bzw. 140 weiblichen Wistarratten in zweistündigem Abstand über einen Zeitraum von 2-30 Stunden untersucht.

Nach 3 Stunden traten bei einem Teil der Tiere bereits Erosionen auf. Nach 17 Stunden waren alle Tiere befallen, wobei die Zahl und der Schweregrad der Erosionen mit der Stressdauer zunahmen.

Die Aktivität der spezifischen Histidindecaboxylase zeigte einen kontinuierlichen Anstieg und erreichte ihr Maximum um die 9.-11. Stunde, danach fiel sie gleichmäßig ab und unterschritt nach 21 Stunden die Kontrollwerte.

Auf Grund der gleichen Lokalisation der Erosionen und der spezifischen Histidindecaboxylase im Corpusbereich liegt die Schlußfolgerung nahe, die starke Kapillardilatation und den Erythrozytenaustritt in den oberflächlichen Schleimhautabschnitten mit dem lokal entstehenden Histamin in Zusammenhang zu bringen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALTURA, B. M. and B. W. ZWEIFACH: Endogeneous histamine formation and vascular reactivity
Am. J. Physiol. 212, 3, 559 (1967)
2. AURES, D., W. D. DAVIDSON and R. HAKANSON: Histidine decarboxylase in gastric mucosa of various mammals
Europ. J. of Pharmacol. 8, 100 (1969)
3. AURES, D., R. HAKANSON and W. CLARK: Histidine Decarboxylase and Dopadecarboxylase
Handbook of Neurochemistry Vol. 4, Plenum Press, 1970
4. AURES, D., R. HAKANSON and CH. OWMAN: Formation and Storage of Amines in Endocrine cells of Gastric Mucosa
J. of Neuro-Visceral Relations 31, 337 (1970)
5. AURES, D., R. HAKANSON and A. SCHAUER: Histidine Decarboxylase and Dopa decarboxylase in the Rat Stomach. Properties and Cellular Localization
Europ. J. of Pharmacol. 3, 217 (1968)
6. AURES, D., L. R. JOHNSON and L. W. WAY: Gastrin: obligatory intermediate for activation of gastric histidine decarboxylase in the rat
Am. J. Physiol. 219, 214 (1970)
7. BONFILS, S., C. RICHIR, F. POTET, G. LIEFOOGHE et A. LAMBLING: Ulcère expérimental de contrainte du rat blanc II
Rev. franc Etud. clin. biol. 888 (1959 c)

8. BÜCHNER, F. und P. S. MALLOY: Das echte peptische Geschwür der Ratte
Klin. Wschr. 6, 2193 (1927)
9. BRODIE, D. A. and H. M. HANSON: A Study of the Factors involved in the production of Gastric Ulcers, by the Restraint Technique
Gastroenterology 38, 353 (1960)
10. BURN, J. H. and H. H. DALE: The vasodilator action of histamine and its physiological significance
J. Physiol. (London) 61, 185 (1926)
11. CHAPMAN, N. D., M. NYHUS and H. N. HARKINS: The mechanism of vagus influence on the hormonal phase of gastric acid secretion
Surgery 47, 722 (1960)
12. CODE, C. F.: Histamine and gastric secretion: a later look 1955 - 1965
Fed. Proc. 24, 1311 (1965)
13. DEUTSCH, E. und H. THALER: Über die Entstehung des Magengeschwürs bei der Ratte unter Histamin und Antistamin mit einem Beitrag zur vasculären Theorie der Ulcusgenese
Virch. Arch. path. Anat. 320, 1 (1951)
14. FEIFEL, G., W. LORENZ, A. HUHND und B. ZBORALSKI: Die Bedeutung von Histamin bei der Pathogenese akuter Erosionen im Rattenmagen
Res. exp. Med. 157, 206 (1972)

15. GARBARG, M. and B. HALPERN: The Regulation of Gastric Histidine Decarboxylase Activity. I. Effect of Pyridoxine Deficiency
Life Sciences Vol. 10, Part II, 1211 (1971)
16. GRAY, S. J.: Endocrine Influences on the Gastrointestinal Tract
Current Gastroenterology, ed. by Gordon Mc Hardy,
A. Hoeber Medical Book, pp. 431, 1962
17. GUTH, P.: The Role of the Microcirculation and the Mast Cell in Stress Ulcer
in: C. I. Pfeiffer, Peptic Ulcer, Copenhagen, Munksgaard, 1971
18. GUTH, P. und P. HALL: Microcirculatory and mast cell changes in restraint induced gastric ulcer
Gastroenterology 50, 562 (1966)
19. GUTH, P. and X. KOZBUR: Pathogenesis of gastric microcirculatory and mast cell changes in restraint stress
Gastroenterology 52, 1134 (1967)
20. HAKANSON, R. and G. LIEDBERG: Effect of Pentagastrin and Feeding on Gastric Histidine Decarboxylase Activity in the antrectomized Rat
Europ. J. of Pharmacol. 18, 31 (1972)
21. HAKANSON, R. and G. LIEDBERG: The Role of endogeneous gastrin in the activation of gastric histidine decarboxylase in the rat. Effect of antrectomy and vagal denervation
Europ. J. of Pharmacol. 12, 94 (1970)

22. HAKANSON, R. and G. LIEDBERG: Effect of Pentagastrin and feeding on gastric histidine decarboxylase activity in antrectomized rat
Europ. J. of Pharmacol. 18, 31 (1972)
23. HAKANSON, R., B. LILJA and CH. OWMAN: Properties of a new system of amine-storing cells in the gastric mucosa of the rat
Europ. J. of Pharmacol. 1, 188 (1967)
24. HAKANSON, R. and CH. OWMAN: Distribution and properties of amino acid decarboxylase in gastric mucosa
Biochem. Pharmacol. 15, 489 (1966)
25. HALPERN, B. et J. MARTIN: Production expérimentale d'ulcus et de perforations gastriques chez le cobaye protégé par des antihistaminiques
C. R. Soc. Biol. (Paris) 140, 830 (1946)
26. HARDE, E. C.: Lésions gastriques des souris après injections répétées d'histamine
C. R. Soc. Biol. (Paris) 109, 1326 (1932)
27. HAY, L. J., VARCO, R. L., CODE, C. F. and O. W. WANGENSTEEN: The experimental production of gastric and duodenal ulcer in laboratory animals by injection of histamine in beeswax
Surg. Gynec. Obstetr. 75, 178 (1942)
28. HOLZ, P. und R. HEISE: Über die Histaminbildung im Organismus
Arch. exp. Path. Pharm. 186, 377 (1937)

29. HOSADA, S., W. NAKAMURA, K. C. SNELL and H. C. STEWART: Histidine Decarboxylase in the transplantable argyrophilic gastric carcinoid of *Präomys* (*Mastomys*) *Natalensis*
Biochem. Pharmacol. Vol. 20, 2671 (1971)
30. HÜBNER, G., H. J. KLEIN und M. EDER: Feinstrukturelle Untersuchungen am Rattenmagen während eines akuten durch Zwangshaltung ausgelösten Stress
Verh. Dtsch. Ges. Path. 54, 386 (1970)
31. IVY, A. C. and W. H. BACHRACH: Physiological significance of the effect of histamine on gastric secretion
Handbook of Experimental Pharmacology, ed. by O. Eichler and A. Farah, Vol. 18, Springer, New York, pp. 810, 1966
32. JOHNSON, A. N. and F. A. KOOS: Significance of vagal influences on release of antral gastrin
Am. J. Surg. 108, 31 (1964)
33. JOHNSON, H. L.: Non mast-cell histamine kinetics II. Effect of histidine decarboxylase inhibitors on rates of decline of tissue ³H-Histamine in the female rat
Biochem. Pharmacol. Vol 18, 651 (1969)
34. JOHNSON, L. R., R. S. JONES, D. AURES and R. HAKANSON: Effect of Antrectomy on gastric histidine decarboxylase activity in the rat
Am. J. of Physiol. Vol. 216, 5, 1051 (1969)
35. KAHLSON, G. and E. ROSENGREN: Inhibition of histamine formation and some of its consequences
J. Physiol. 149, 667 (1959)

36. KAHLSON, G. and E. ROSENGREN: Histamine
Annual Review of Pharmacol. Vol 5, 1965
37. KAHLSON, G. and E. ROSENGREN: New Approaches to the
Physiology of Histamine
Physiology Review 48, 155 (1968)
38. KAHLSON, G., E. ROSENGREN, D. SWAHN and R. THUNBERG:
Mobilization and formation of histamine in the gastric
mucosa as related to acid secretion
J. Physiol. 174, 400 (1964)
39. KAHLSON, G., E. ROSENGREN and R. THUNBERG: Observa-
tions on the inhibition of Histamine Formation
J. Physiol. 169, 467 (1963)
40. KAHLSON, G., E. ROSENGREN and R. THUNBERG: Acceler-
ated mobilization and formation on histamine in the
gastric mucosa evoked by vagal excitation
J. Physiol. 190, 455 (1967)
41. KILMORE, M. A., W. K. NOEL and W. H. TERRY: Interac-
tions of stress, food intake, and drugs in producing
peptic ulcers
Res. Comm. in Chem. Path. and Pharmacol. Vol 4, 2,
391 (1972)
42. KIM, Y. S. and D. GLICK: Quantitative Histochemistry
of Histamine and Histidine Decarboxylase in the sto-
mach of Rat, Pig, and Dog in various functional states
Gastroenterol. 55, 6, 657 (1968)

43. KLEIN, H. J., TH. GEORGHIU, G. HÜBNER und M. EDER:
Zur Pathogenese stressbedingter Magenulcera. Morpho-
logische und pathologische Untersuchungen an Ratten
in Zwangshaltung
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 352, 195 (1971)
44. LEVINE, R. J. and W. W. NOLL: Histidine Decarboxy-
lase and its inhibition
Annals of the New York Academy of Sciences 166,
Article 1, 246 (1969)
45. LEVINE, R. J., SATO, T. I. and A. SJOERDSMA: Inhibi-
tion of histamine synthesis in the rat by -hydrazin-
o analog of histidine and 4-bromo-3-hydroxybenzyl-
oxyamine
Biochem. Pharmacol. 14, 139 (1965)
46. LEVINE, R. J. and E. C. SENAY: Histamine in the patho-
genesis of stress ulcers in the rat
Am. J. Physiol. 214, 4, 892 (1968)
47. LEVINE, R. J. and D. WATTS: A sensitive and spezific
assay for histidine decarboxylase activity
Biochem. Pharmacol. 15, 841 (1966)
48. LORENZ, W. und G. FEIFEL: Neue Gesichtspunkte zur
Pathogenese des Stress und Steroidulcus
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1848 (1970)
49. LORENZ, W., ST. HALBACH, G. FEIFEL, H. HAENDLE und
E. WERLE: Nachweis, Lokalisation und Eigenschaften
von Histidindecaboxylasen in der Magenschleimhaut
des Menschen und verschiedener Säugetiere
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 264, 3, 273 (1969)
10. Frühjahrstagung der Dtsch. Pharmakol. Gesellschaft

50. LORENZ, W., HALBACH, ST., M. GERANT and E. WERLE:
Specific histidine decarboxylases in the gastric
mucosa of man and other mammals
Biochem. Pharmacol. 18, 2625 (1969)
51. LORENZ, W. und K. PFLEGER: Stoffwechsel und physio-
logische Funktion von Histamin im Magen
Klin. Wschr. 46, 57 (1968)
52. LORENZ, W. und E. WERLE: Zur Bestimmung der spezifi-
schen Histidindecaboxylase
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 348, 319 (1968)
53. MAUDSLEY, D. V., A. G. RADMAN and G. B. WEST: Compa-
rison of isotopic and nonisotopic methods of estima-
ting histidine decarboxylase activity
Br. J. Pharmacol. Chemother. 31, 313 (1967)
54. MAUDSLEY, D. V. and Y. KOBAYASHI: Inhibition of histi-
dine decarboxylase and diamine oxidase by NSD 1055
Worcester Fdn. Exptl. Biol. Pharmacol. 353
55. MESCH, H. and K. FR. SEWING: The effect of brocresine
(NSD 1055) on the histidine decarboxylase activity in
the rat gastric mucosa
J. Pharmacy and Pharmacol. 23, 506 (1971)
56. MORENO, O. and D. A. BRODIE: Effect of drugs on gastric
hemorrhages produced by the administration of Polymyxin
B
J. Pharmacol. exp. Ther. 135, 259 (1962)
57. NOLL, W. w. and R. J. LEVINE: Histidine Decarboxylase
in gastric tissues of primates
Biochem. Pharmacol. 19, 1043 (1970)

58. NYHUS, L. M., N. D. CHAPMAN, R. V. DE VITO and H. N. HARKINS: The control of gastrin release: an experimental study illustrating a new concept
Gastroenterology 39, 582 (1960)
59. OLBE, L.: Vagal release of gastrin
in: Gastrin, ed. M. I. Grossman, UCLA Forum in Medical Sciences, No. 5 (University of California Press, Los Angeles) 1966
60. RADMAN, A. G. and G. B. WEST: The Effect of Aminoguanidine, Histamine, Chlorpromazine and Antibacterial Agents on Histidine Decarboxylase in the stomach of the Rat
Br. J. Pharmacol. Chemother. 33, 177 (1968)
61. RADMAN, A. G. and G. B. WEST: Alterations in histidine decarboxylase activity during anaphylactic shock in the rat
Br. J. Pharmac. Chemother. 30, 392, (1967)
62. RITCHIE, W. P., R. R. ROTH and R. P. FISCHER: Studies on the pathogenesis of "stress ulcer". Effect of hemorrhage, transfusion, and vagotomy in the restraint rat
Surgery (St. Louis) 71, 3, 445 (1972)
63. SCHAYER, R. W.: Significance of induced synthesis of histamine in physiology and pathology
Chemotherapy 3, 128 (1961)
64. SCHAYER, R. W.: Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the microcirculatory system
Am. J. Physiol. 202, 66 (1962)

65. SCHAYER, R. W.: Induced synthesis of histamine, microcirculatory regulation and the mechanism of action of the adrenal glucocorticoid hormones
Progr. Allergy 7, 187 (1963)
66. SCHAYER, R. W.: Histamine and autonomous responses of the microcirculation; relationship to Glucocorticoid action
Ann. N. Y. Acad. Sci. 116, 891 (1964)
67. SCHAYER, R. W.: Formation and binding of histamine by rat tissue in vitro
Am J. Physiol. 187, 63 (1956)
68. SCHAYER, R. W.: Histidine decarboxylase of rat stomach and other mammalian tissues
Am. J. Physiol. 189, 533 (1957)
69. SCHAYER, R. W. and A. C. IVY: Evidence that histamine is a gastric secretory hormone in the rat
Am. J. Physiol. 189, 369 (1957)
70. SCHAYER, R. W. and A. C. IVY: Release of ^{14}C -histamine from stomach and intestine on feeding
Am. J. Physiol. 193, 400 (1958)
71. SCHAYER, R. W.: Enzymatic formation of histamine from histidine
in: Handbook of Experimental Pharmacology, ed. by O. Eichler and A. Farah, Berlin, Springer, Vol. 18, pp. 688-725, 1966

72. SCHAYER, R. W.: Histamine metabolism in mammalian organism
Int. Symp. on Mechanism of Hypersensitivity,
Boston, 1959
73. SCHAYER, R. W.: Histamine and circulatory homeostasis
Fed. Proc. 24, 1295 (1965)
74. SINGH, G. B., J. N. SHARMA and K. KAR: Pathogenesis of gastric ulceration produced under stress
J. of Path. and Bact. 94, 375 (1967)
75. SELYE, H., P. JEAN and M. CANTIN: Prevention by stress and cortisol of gastric ulcers normally produced by 48/80
Proceed. of Soc. Exp. Biol. 103 (1960)
76. SCHWARTZ, J. C.: Gastric Histamine in the pathogenesis of experimental ulcers
in: C. I. Pfeiffer, Peptic Ulcer, Copenhagen, Munksgaard, pp. 190-198, 1971
77. SCHWARTZ, J. C., R. BOULU et G. VALETTE: Histamine endogène et ulcères gastriques expérimentaux chez le rat
C. R. Soc. Biol. (Paris) 161, 50 (1967)
78. SCHWARTZ, J. C., Y. COHEN et G. VALETTE: Histidine decarboxylase gastrique et ulcères expérimentaux chez le rat
Biochem. Pharmacol. 15, 2122 (1966)

79. SCHWARTZ, J. C., A. L. RONNEBERG, Y. COHEN and G. VALETTE: Histamine formation in rat stomach, study of regulation mechanisms
Europ. J. Pharmacol. 5, 272 (1969)
80. SNYDER, S. H. and L. EPPS: Regulation of histidine decarboxylase in rat stomach by gastrin: the effect of inhibitors of protein synthesis
Molecular Pharmacol. 14, 187 (1968)
81. TELFORD, J. M., and G. B. WEST: Some effects of corticosteroids on the metabolism of histamine and 5-hydroxy-tryptamine in the rat
Brit. J. Pharmacol. 16, 360 (1961)
82. PETHEIN, M. and B. SCHOFIELD: Release of gastrin from the pyloric antrum following vagal stimulation by sham feeding in dogs
J. Physiol. 148, 291 (1959)
83. THUNBERG, R.: Localization of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat
Exp. Cell Res. 47, 108 (1967)
84. WEISSBACH, H., W. LOVENBERG and S. UDENFRIEND: Characteristics of mammalian histidine decarboxylating enzymes
Biochem. Biophys. Acta 50, 1, 177 (1961)
85. WERLE, E.: Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierisches Gewebe
Biochem. J. 288, 292 (1936)

86. ZAIDI, S. H. and G. B. SINGH: Effect of anticholin-
ergic drugs on histamine induced ulceration
Indian. J. med. Res. 46, 411 (1958)

Herrn Prof. Dr. A. Schauer danke ich für die Überlassung des Themas und seine liebenswürdige Unterstützung.

Herrn Dr. E. Kunze danke ich für manchen wertvollen Hinweis.

Die Arbeit wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 37) unterstützt.

LEBENS LAUF

Am 10.6.1948 wurde ich als Sohn des Gutsverwalters Jakob Permanetter und seiner Ehefrau Eleonore, geb. Eberhard, in München geboren.

Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich das Neusprachliche Gymnasium Icking, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1967/68 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im April 1970 die ärztliche Vorprüfung und am 19. Juni 1973 das medizinische Staatsexamen bestand.

Seit dem 1.8.1973 bin ich als Medizinalassistent am Pathologischen Institut der Universität München tätig.

